

Über Heterocyclen, 8. Mitt.:

Über 6,6'-Spirobis-(2-oxo-bzw. 2-thionohexahydropyrimidine) *, **

Von

G. Zigeuner, E. Fuchs, H. Brunetti und H. Sterk

Aus der Lehrkanzel für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 21. September 1965)

Der Triacetondiharnstoff liegt als 6,6'-Spirobis-(2-oxo-4,4-dimethylhexahydropyrimidin) vor. 6,6'-Spirobis-(2-oxo- bzw. 2-thionohexahydropyrimidine) können allgemein aus Divinylketonen und Carbamiden bzw. Thiocarbamiden im sauren bzw. alkalischen Medium erhalten werden.

The structure of triacetonediuurea has been found to be 6,6'-spirobis-(2-oxo-dimethylhexahydropyrimidine). Generally, they can be prepared from divinyl ketones and carbamides or thiocarbamides in acid or alkaline solution.

In Analogie zur Umsetzung von Aldehyden mit Carbamiden¹ führt die Reaktion von Aceton und Harnstoff im sauren Medium zu einem hydrierten Oxopyrimidin, dem 6,6'-Spirobis-(2-oxo-4,4-dimethylhexahydropyrimidin) (III)^{2, 3}. III wurde bereits von *Weinschenk*⁴ als Triacetondicarbamid I bzw. *Harvey*⁴ als II beschrieben.

* Herrn Prof. Dr. A. Wacek zum 70. Geburtstag gewidmet.

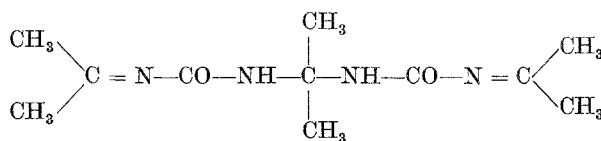
** Vgl. Manuskripte, die unter dem Kennwort „Pyrimidin II“ bzw. „Pyrimidin X“ am 23. 3. 1959 bzw. 17. 1. 1963 bei der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien hinterlegt wurden.

¹ G. Zigeuner, E. A. Gardziella und G. Bach, Mh. Chem. **92**, 31 (1961).

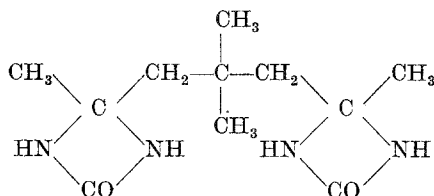
² Vgl. Diss. E. Fuchs, Univ. Graz, 1959.

³ Die Reaktion wurde auch in der 1. Mitt. d. Reihe¹ kurz erwähnt.

⁴ A. Weinschenk, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2185 (1901). M. T. Harvey, U.S. Pat. 2592565.



I



II

Gegen die Strukturen I, II spricht die Tatsache, daß III aus Phoron und Harnstoff im sauren Medium erhalten werden kann^{2, 5}.

Versuche über die Bildung von III zeigen, daß III nicht über Diacetonalcohol, Mesityloxyd bzw. das 2-Oxo-4,4,6-trimethyltetrahydropyrimidin entsteht, sondern wahrscheinlich unter Polykondensation bzw. Polymerisation von Isopropylol- bzw. Isopropylidenharnstoff gebildet wird.

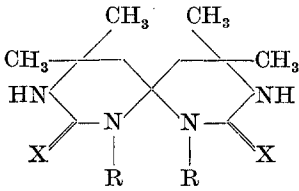
Auch mit Methyl- bzw. Thioharnstoff reagiert Phoron im sauren Medium zu Spirobispyrimidinen (IV, V). Thioharnstoff und Methylthioharnstoff setzen sich mit Phoron auch bei Anwesenheit von Na-Äthylat um (V, VI), während Harnstoff und Methylharnstoff unter gleichen Bedingungen mit Phoron nicht in Reaktion treten. V entsteht auch aus Phoron und Ammoniumrhodanid. Durch H₂O₂ im alkalischen Medium werden V, VI in III, IV umgewandelt. Für die Strukturen II—VI sprechen — neben der Synthese aus Phoron — die UV- und IR-Spektren.

In Methanol reagieren Phoron und Thioharnstoff bei Anwesenheit von Natriummethylat nicht zu V, sondern zum 2-Thiono-4,4-dimethyl-6-2'-methoxy-2'-methylpropyltetrahydropyrimidin (VII).

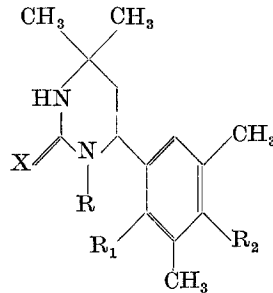
Die Struktur von VII geht aus dem UV- und IR-Spektrum sowie aus dem Umstand hervor, daß VII durch Isopropylalkohol und Oxalsäure nicht verändert wird⁶.

⁵ Später berichtete *H. Petersen* über unveröffentlichte Versuche, die zu den gleichen Ergebnissen führten, *Angew. Chem.* **76**, 909 (1964).

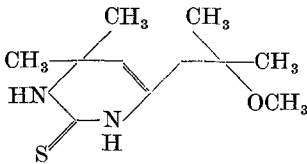
⁶ 2-Oxo-6-alkoxyhexahydropyrimidine unterliegen bei Einwirkung von Alkoholen und Oxalsäure der Umätherung: *G. Zigeuner* und *W. Rauter*, 6. Mitt. dieser Reihe, *Mh. Chem.* **95**, 1950 (1965), vgl. *W. Rauter*, Dissertation Univ. Graz, 1963. 2-Thiono-6-hydroxyhexahydropyrimidine werden bei gleicher Behandlung in 2-Thionotetrahydropyrimidine umgewandelt (*G. Zigeuner* und *M. Bayer*, unveröffentlicht).



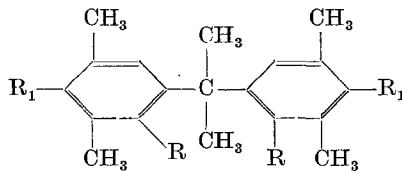
- III: X = O, R = H
 IV: X = O, R = CH₃
 V: X = S, R = H
 VI: X = S, R = CH₃



- VIII: X = O, R = R₂ = H, R₁ = OH
 IX: X = O, R = R₁ = H, R₂ = OH
 X: X = O, R = CH₃, R₁ = OH, R₂ = H
 XI: X = O, R = CH₃, R₁ = H, R₂ = OH
 XII: X = S, R = R₂ = H, R₁ = OH
 XIII: X = S, R = R₁ = H, R₂ = OH
 XIV: X = S, R = CH₃, R₁ = OH, R₂ = H
 XV: X = S, R = CH₃, R₁ = H, R₂ = OH



VII



- XVI: R = OH, R₁ = H
 XVII: R₁ = OH, R = H

Mit Thioharnstoff wird VII im sauren Medium zum Spirokörper V umgesetzt.

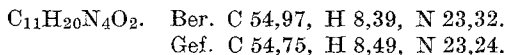
Bei Einwirkung von 2,4- bzw. 2,6-Dimethylphenol im sauren Medium werden die Spirobispyrimidine II—VI unter Eintritt der Phenole aufgespalten. Während aus III und V in glatter Reaktion die 2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidine VIII, IX, XII, XIII und Dihydroxydiphenylpropane XVI, XVII entstehen, unterliegen IV und VI einer weitgehenden Aufspaltung; zwar kann der Hydroxyphenylkörper XI noch isoliert werden, X und XV können jedoch nur mehr im Dünnschichtchromatogramm nachgewiesen werden; daneben entstehen in jedem Fall größere Mengen XVI bzw. XVII. Mit 2,4-Xylenol wird VI in 7 Verbindungen aufgespalten, unter welchen XVI chromatographisch nachgewiesen wurde.

Analog dem Phoron reagieren andere Divinylketone, wie Benzaldehyd und Dibenzalacetone, mit Harnstoffen im sauren Medium zu 6,6'-Spirobis-(2-oxo-hexahydropyrimidinen). Im alkalischen Medium bilden sich aus Dibenzalacetone und Thioharnstoffen Verbindungen, die aus 2 Molekülen Keton und 1 Molekül Thioharnstoff zusammengesetzt sind. Über diese Reaktionen wird in einer späteren Mitteilung berichtet.

Experimenteller Teil

1. 6,6'-Spirobis-(2-oxo-4,4-dimethylhexahydropyrimidin) (III)

a) Bei Darstellung nach *Harvey*⁴ entsteht III in Ausb. von 25—30%. Nadeln aus Wasser. KMnO_4 wird nicht entfärbt. Schmp. 252°.



b) 5 g Phoron, 5 g Harnstoff, 0,25 ml konz. HCl und 5 ml 70proz. Alkohol werden 30 Stdn. bei 50° stehen gelassen, der Kristallbrei nach dem Erkalten abgenutscht, mit Alkohol angerieben und aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. und Mischschmp. mit a) 252°.



Im Papierchromatogramm ist nach 2—12 Stdn. nur III nachweisbar. Nach 21 Stdn. neben III wenig Anhydrodiacetonharnstoff⁷, nach 45 Stdn. III neben Anhydrodiacetonharnstoff und seinem Dimeren^{2, 8}. Mesityloxyd und Harnstoff reagieren unter gleichen Bedingungen nur zu Anhydrodiacetonharnstoff und seinem Dimeren. Analog verhält sich Diacetonalkohol.

2 g Harnstoff, 1 g Anhydrodiacetonharnstoff und 4 g Aceton bzw. 3 g Harnstoff, 3 g Mesityloxyd und 3 g Aceton geben nach Sättigung mit HCl bei 30° III neben Anhydrodiacetonharnstoff und seinem Dimeren. Analog verhält sich Diacetonalkohol.

Papierchromatogramm⁹:

	R _f -Wert
III	0,44
Anhydrodiacetonharnstoff	0,80
Dimerer Anhydrodiacetonharnstoff	0,71

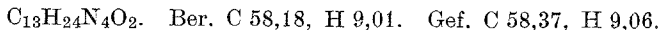
c) 2 g neutrales Oxalat des Triacetondiamins werden mit einer konz. wäbr. Lösung von 2 g KCNO 10 Min. erwärmt; III fällt nach dem Abkühlen aus. Schmp. 252°.

d) *Diacetat*: Schmp. 186°.

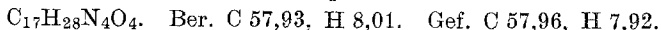


2. 6,6'-Spirobis-(2-oxo-1,4,4-trimethylhexahydropyrimidin) (IV)

1 g Phoron, 2 g Methylharnstoff und 1 ml einer Lösung von 3 ml Wasser, 7 ml Alkohol und 0,5 ml konz. HCl wie 1 b. Balken aus Alkohol vom Schmp. 301°; Ausb. 1,45 g.



Diacetat: Nadeln aus Toluol, Schmp. 201°.



3. 6,6'-Spirobis-(2-thiono-4,4-dimethylhexahydropyrimidin) (V)

a) 1 g VII, 2 g Thioharnstoff, 2 ml 70proz. Alkohol und 0,1 ml konz. HCl wie 1 b. Nadeln aus Formamid oder 50proz. Alkohol. Schmp. 241°.

⁷ *W. Traube*, Ber. dtsh. chem. Ges. **27**, 277 (1894).

⁸ *G. Zigeuner, E. Fuchs, G. Duesberg* und *W. Galatik*, 9. Mitt. d. Reihe, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).

⁹ Vgl. *G. Zigeuner* und *H. Fitz*, Mh. Chem. **90**, 211 (1959).

b) 5 g Phoron, 10 g Thioharnstoff, 10 ml 70proz. Alkohol und 0,5 ml konz. HCl wie *I* b. Schmp. 241°. Ausb. 6,5 g.

$C_{11}H_{20}N_4S_2$. Ber. C 48,49, H 7,40, N 20,52.
Gef. C 48,63, H 7,43, N 20,75.

c) 4 g Phoron, 3,4 g Thioharnstoff, 0,7 g Na und 16 ml absol. Alkohol werden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei V kristallin anfällt. Ausb. 3,6 g. Schmp. 241°.

$C_{11}H_{20}N_4S_2$. Gef. C 48,02, H 7,49, N 20,31.

d) 10 g Phoron und 5,5 g NH_4CNS werden in 37 ml Benzol und 3 ml Cyclohexanol in einem Rundkolben, der mit Rückflußkühler und Wasserabscheider versehen ist, 20 Stdn. zum Sieden erhitzt. Ausb. 4,4 g. Schmp. 241°.

4. 6,6'-Spirobis-(2-thiono-1,4,4-trimethylhexahydropyrimidin) (VI)

a) 1 g Phoron, 2,3 g N-Methylthioharnstoff, 3 ml 70proz. Alkohol und 0,15 ml konz. HCl 48 Stdn. wie *I* b. Nadeln aus 1-Butanol; Schmp. 252°, Ausb. 0,6 g.

$C_{13}H_{24}N_4S_2$. Ber. C 51,96, H 8,05, N 18,65, S 21,34.
Gef. C 52,22, H 7,98, N 18,84, S 21,22.

b) 2 g Phoron und 2 g N-Methylthioharnstoff werden in 8 ml absol. Alkohol mit 0,35 g Na 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und 1 Tag bei 20° stehen gelassen. Ausb. 1,3 g, Nadeln aus 1-Butanol, Schmp. 252°.

$C_{13}H_{24}N_4S_2$. Gef. C 51,92, H 7,81, S 21,22.

5. UV- und IR-Spektren der Spirobispyrimidine III—VI

Im UV fehlt das für 2-Oxo- bzw. 2-Thionotetrahydropyrimidine charakteristische Maximum bei 250 nm.

Im IR-Spektrum fehlt die für 2-Oxo- bzw. 2-Thionotetrahydropyrimidine charakteristische Bande der C=C bei 1660—1700 K.

6. 2-Thiono-4,4-dimethyl-6-(2'-methoxy-2'-methylpropyl)-tetrahydropyrimidin (VII)

a) 5 g Phoron, 4,2 g Thioharnstoff, 0,85 g Na und 20 ml absol. Methanol werden 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei der Ansatz durchkristallisiert. Nach Ausziehen mit 100 ml heißem Wasser wird aus Alkohol, Aceton oder Pyridin umkristallisiert. Glänzende Blättchen. Schmp. 224°.

$C_{11}H_{20}N_2OS$. Ber. C 57,86, H 8,83, N 12,27, S 14,04.
Gef. C 57,76, H 8,76, N 11,84, S 14,24.

UV-Spektrum: max = 250 nm, log ϵ = 2,4.

IR-Spektrum: C=C = 1700 K, C=S 1520 K.

7. Einwirkung von Phenolen auf die Spirobispyrimidine III—VI

1 g III—VI und 10 g 2,4- bzw. 2,6-Xylenol werden in 6 ml Alkohol und 6 ml konz. HCl 4 Stdn. zum Sieden erhitzt, wasserdampfdestilliert und der Rückstand mit Cyclohexan—Benzol, Alkohol—Benzol, Cyclohexan, Benzol usw. angerieben, wobei die Hydroxyphenylhexahydropyrimidine VIII, bzw. IX, XI, XII, XIII zurückbleiben. Umkristallisation aus 50—80proz. Alkohol. Aus den Filtraten werden XVI bzw. XVII vom Schmp. 127° bzw. 162°

isoliert. Die Hydroxyphenylhexahydropyrimidine VIII, IX, XI, XIII sind nach Mischschmp. und IR-Spektren mit den aus den entsprechenden 2-Oxo- bzw. 2-Thionotetrahydropyrimidinen und 2,4- bzw. 2,6-Xylenol erhaltenen Verbindungen^{8, 10} identisch.

2-Oxo- bzw. 2-Thiono-6-hydroxyphenylhexahydropyrimidine

	X	R	R ₁	R ₂	Schmp., °C	Kristallform
VIII	O	H	OH	H	230	Rhomben
IX	O	H	H	OH	205	Spieße
XI	O	CH ₃	H	OH	210	Stäbchen
XII	S	H	OH	H	228	Plättchen
XIII	S	H	H	OH	260	Plättchen
VIII	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ . Ber. C 68,67, H 8,45, N 10,68. Gef. C 68,72, H 8,40, N 10,68.					
IX	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂ . Ber. C 68,67, H 8,45, N 10,68. Gef. C 68,47, H 8,27, N 10,57.					
XI	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ . Ber. C 69,53, H 8,75, N 10,14. Gef. C 69,46, H 8,67, N 10,33.					
XII	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ OS. Ber. C 64,70, H 7,96, N 10,08. Gef. C 64,41, H 8,05, N 10,18.					
XIII	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ OS. Ber. C 64,70, H 7,96, Gef. C 64,56, H 7,83,					

Auf die Bildung von X kann aus dem Dünnschichtchromatogramm geschlossen werden.

Bei der Acetylierung gibt XI das *Diacetat* von XVII. Schmp. 136°.

C₂₃H₂₈O₄. Ber. C 74,97, H 7,66. Gef. C 75,01, H 7,80.

Verseifung gibt XVII vom Schmp. 162°.

XV kann im Dünnschichtchromatogramm durch Vergleich mit einem aus dem entsprechenden 2-Thiono-6-hydroxyhexahydropyrimidin erhaltenen Produkt (XV)¹⁰ nachgewiesen werden.

2,2'-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propan (XVI)

2 g Aceton, 4 g 2,4-Xylenol und 5 ml alkohol. HCl werden 4 Stdn. bei 100° erhitzt, wasserdampfdestilliert und der Rückstand aus 80proz. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 127°

C₁₉H₂₄O₂. Ber. C 80,24, H 8,51. Gef. C 80,03, H 8,42.

2,2'-Bis-(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-propan (XVII)

2 g Aceton und 4 g 2,6-Xylenol wie oben. Nadeln aus 50proz. Äthanol. Schmp. 162°.

C₁₉H₂₄O₂. Ber. C 80,24, H 8,51. Gef. C 80,03, H 8,34.

¹⁰ G. Zigeuner und Mitarbeiter, unveröffentlicht.

8. *Einwirkung von H₂O₂ auf V bzw. VI*

1 g V bzw. VI werden in 10 ml 10proz. alkohol. NaOH mit 1 g 30proz. H₂O₂ tropfenweise versetzt, wobei unter Erwärmung Reaktion eintritt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vak. zur Trockene eingedampft und nach Ausziehen mit Wasser der Rückstand umkristallisiert. Die Ausb. an III bzw. IV betragen höchstens 40%.

III: Schmp. und Mischschmp. mit einem nach 1. erhaltenen Produkt 252°.

IV: Schmp. und Mischschmp. mit einem nach 2. erhaltenen Produkt 301°.

C₁₃H₂₄N₄O₂ (IV). Ber. C 58,18, H 9,01, N 20,88.

Gef. C 58,10, H 8,88, N 21,02.

Die IR-Spektren der hier erhaltenen Verbindungen III, IV sind mit denjenigen der nach 1. bzw. 2. erhaltenen Produkte III, IV identisch.